

吡罗昔康栓剂的生物药剂学及药物动力学¹陈雪玲²、奚念朱、王孝俊、戈顺娣 (上海医科大学药学院, 上海 200032)

提要 报道两种栓剂, 在等剂量 20 mg 片剂 po 对照下, 测定了兔以及 10 名志愿者的生物利用度和药物动力学参数。AUC_{0-∞} 和 C_m 均与片剂无显著差异, 体外溶出%与人体吸收%之间有良好的相关性。血药浓度的测定用 HPLC 法。

关键词 吡罗昔康; 栓剂; 生物药剂学; 生物利用度; 药物动力学

吡罗昔康(piroxicam, Pir) 片剂对胃肠道刺激性大, 多数患者难以坚持服药, 严重影响疗效。文献(1)报道志愿者 8 人 po 单剂量 Pir 20 mg 后的药物动力学数据, 为单室模型。本文报道其栓剂在兔和志愿者的生物利用度、药物动力学参数, 体外溶出试验以及体内外相关性。

材料与 方法

药品 Pir 原料, mp 198-201°C, 含量 >99% (840101), 上海第六制药厂提供。片剂, 每片含 Pir 20 mg (840901), 上海信谊药厂产品。栓剂, 自制, 一种为 FB 栓, 重 1.179 g, 另一种为 PEG 栓, 重 1.370 g, 含 Pir 均为 20 mg。FB 栓系用半合成脂肪酸酯为基质, 基质 mp 为 35-37°C, 湖南益阳油脂厂产品。PEG 栓为用 PEG1000 与其它聚合度的 PEG 混合而成, 其凝固点为 39.3°C。栓剂基质的置换价(displacement value)系根据文献(2)测得。

药物动力学 健康志愿者 10 人, 男性, 年龄 21.2±0.8 岁, 体重 59±7 kg, 无肝、肾及胃肠道疾病, 随机分组, 进行交叉实验, 每人先后给予栓剂两种, 片剂为对照。药前采血

为空白血样, 药后采血 12-13 次, 直至第 120 h 为止。兔 7 只, ♀♂ 兼有, 重 3.0±0.4 kg 进行同样试验, 因兔代谢快⁽³⁾, 采血至 24 h。用作者建立的 HPLC 作测定血药浓度⁽⁴⁾。该法的最低检测浓度为 0.05 μg/ml 血清, 远低于 10 名志愿者在 120 h 的平均血药浓度 0.41 μg/ml, 重现性好, 专一性强。动力学模室拟合及数据处理按 PKP II-(2)程序⁽⁵⁾在 Intercolor 3621 微机上进行。

体外溶出⁽⁶⁾ 将栓剂装入直径为 30 mg 的赛璐玢透析管(商品名 Visking)中, 加入 pH 9 的碳酸盐缓冲液 3 ml, 将管的两端反口并扎紧, 装在转篮中, 浸入盛有碳酸盐缓冲液 1000 ml 的溶出介质中于 37.0±0.1°C 100 rpm 旋转, 按一定时间取样, 直至 6 h, 样品用 751 型 uv 分光光度计于 355 nm 测定。算出介质中溶入的 Pir 量, 换算成溶出%。

体内外相关 将溶出%对志愿者的吸收%作统计学处理, 得出体内外相关式。吸收%系根据血药浓度用 W-N 公式⁽⁷⁾算得。其中 AUC_{0-∞} 用平均血药浓度求得, PEG 栓和 FB 栓分别为 143.5 和 141.4 μg·h/ml。(个别 AUC 的均值分别为 126 和 123 μg·h/ml)。

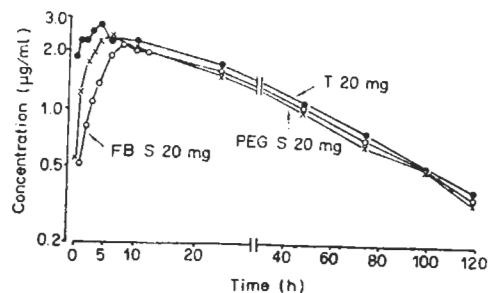


Fig 1. Serum piroxicam concentrations after administration of tablets (T), polyethylene glycol base suppository (PEG S) and fat base suppository (FB S) to 10 healthy volunteers,

1985年8月29日收稿 1985年12月9日修回

¹ 中国科学院科学基金资助的课题 No 106

² 上海医科大学药学院研究生

Tab 1. Serum concentrations($\mu\text{g/ml}$) after a single dose of piroxicam tablet (T) or polyethylene glycol base suppository (PEG S) or fat base suppository (FB S) in 7 rabbits.

Dosage form		Time after administration (h)									
		0.25	0.5	1	2	3	4	6	8	12	24
T	\bar{x}	0.8	1.5	3.3	7.8	8.7	7.1	5.3	3.8	1.3	0.056
	SD	0.4	0.6	1.5	2.5	2.0	1.9	1.7	1.5	1.2	0.006
PEG S	\bar{x}	3	8	15	13	8	5.6	2.6	1.4	0.6	0.045
	SD	3	4	3	4	3	2.4	1.2	0.6	0.4	0.010
FB S	\bar{x}	2.6	5.6	12.0	13.8	10.7	7.3	3.9	2.2	0.67	0.027
	SD	1.4	2.4	2.8	2.9	1.6	1.6	1.3	0.6	0.24	0.020

Tab 2. Pharmacokinetic parameters after a single dose of piroxicam tablet (T) or polyethylene glycol base suppository (PEG S) or fat base suppository (FB S).

		T_m (h)	C_m ($\mu\text{g/ml}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	K_b (h^{-1})	K_a (h^{-1})	$t_{1/2(K_b)}$ (h)	$t_{1/2(K_a)}$ (h)	
Rabbit (n=7)	T	\bar{x}	3.4	9.1	61	0.32	0.45	2.3	1.6
		SD	0.9	1.9	19	0.07	0.07	0.5	0.3
	PEG S	\bar{x}	1.3	17	58	0.36	1.44	2.0	0.50
		SD	0.2	4	18	0.09	0.26	0.5	0.11
	FB S	\bar{x}	1.8	15.4	67	0.31	0.92	2.28	0.80
		SD	0.3	2.6	11	0.03	0.22	0.23	0.20
Human (n=10)	T	\bar{x}	4.2	2.9	140	0.018	0.96	41	0.75
		SD	0.8	0.4	40	0.003	0.19	5	0.17
	PEG S	\bar{x}	5.9	2.7	126	0.0167	0.62	42	1.15
		SD	0.9	0.5	17	0.0020	0.12	4	0.19
	FB S	\bar{x}	7.7	2.3	123	0.0153	0.384	46	1.81
		SD	0.4	0.6	27	0.0020	0.010	4	0.07
Human ⁽¹⁾ (n=8)	T	\bar{x}	4.8	2.42	126	0.016		43.0	
		SD	1.3	0.20	7	0.004		2.2	

Tab 3. Cumulative release % *in vitro* (X) vs absorption % in human volunteers (Y)

		1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h
Polyethylene glycol base suppositories	X	3.02	5.93	8.03	10.48	11.58	12.76
	Y	23.61	38.41	52.17	64.55	78.38	92.41
Fat base suppositories	X	5.25	11.62	20.44	31.51		
	Y	51.12	74.71	83.49	99.44		

结 果

志愿者的血药-时间曲线见图1, 兔的血药浓度数据见表1. 血药浓度数据经拟合符合单室模型, 其动力学参数见表2. 两种栓剂的体外溶出%(X)与体内吸收%(Y)见表3. 对于FB栓, X与Y的关系式为:

$$Y = -0.3504 + 6.788 X, r = 0.9853$$

式中X值宜取1-10. 对于PEG栓, 关系式为:

$$Y = 47.83 + 1.706 X, r = 0.9636$$

式中X值宜取5-30, 这些关系式, 可供制订体外溶出速率指标的依据.

讨 论

本文报道的药物动力学数据与文献⁽¹⁾报道十分接近, 见表2. 至于兔⁽³⁾, 一是半衰期明显短于人类, 仅2-3h, 二是个体差异很大, 主要是兔胃内纤维性食物残渣多且滞留, 例如

表 2 中兔服用片剂的 $t_{1/2(\kappa_3)} = 1.59 \text{ h}$ (人为 0.75 h)，而栓剂由于兔体温在 39°C 以上，故其吸收较人快 ($t_{1/2(\kappa_3)}$ 短) 且完全， $\text{AUC}_{0-\infty}$ 反较片剂为大。因此兔的生物利用度数据不能直接推用到人，在进行志愿者试验前，为了证明 Pir 可以从直肠吸收，先以兔的数据作参考。兔的消除半衰期短，是由于 Pir 在机体内很快转变为 5'-羟基代谢产物，后者几无药效⁽⁸⁾。我们建立的 HPLC 法，Pir 峰的 $\text{TR} = 4.95 \text{ min}$ ，经 GC-MS 仪 (JEOL, D-300 S 型) 分析证明 Pir 峰为单一峰。

根据血药浓度数据，发现志愿者服片剂后，有 7 名有双峰出现⁽⁹⁾，PEG 栓剂用后有双峰占 3 名，FB 栓剂几乎无此现象。双峰现象似与剂型因素有关；片剂吸收最快、双峰出现机会多，FB 栓剂吸收最慢，几乎无双峰出现。

本文报道的两种栓剂，它们的生物利用度与片剂比较，在统计学上无明显差异性，消除半衰期、 C_m 均与片剂十分接近，除 FB 栓的 T_m 明显延长外，余均与片剂接近，因此可以认为是 Pir 片剂的一种理想的替代剂型。本文的志愿者 10 人及其他使用者 3 人，用药后无人感觉有任何刺激性，两种栓剂因基质不同，价格以 FB 为廉，储藏时也无吸湿性，但吸收较慢。故我们认为这两种栓剂疗效不亚于片剂而对胃肠道可免除刺激性⁽¹⁰⁾，是值得推荐的。本文的体内外相关性，是控制 Pir 栓剂质量指

标的理论根据，使这些栓剂的研究更有实用价值。

参 考 文 献

- 1 Fourtillan J-B, Dubourg D. Étude pharmacocinétique du piroxicam chez l'homme sain, après administration d'une dose unique égale à 20 mg par voie orale. *Thérapie* 1983; 38 : 163
- 2 钱传训. 栓剂置换价的测定. *药学通报* 1984; 19 : 543
- 3 Schiantarelli P, Acerbi D, Bovis G. Some pharmacokinetic properties and bioavailability by oral and rectal route of piroxicam in rodents and in man. *Arzneimittelforsch* 1981; 31 : 92
- 4 陈雪玲、奚念朱、戈顺娣. 高效液相色谱法测定吡罗昔康血药浓度. *药科学报* 1986; 21 : 698
- 5 陈国神、奚念朱. 对 Saunders 法计算药代动力学参数的改进. *中国药理学报* 1983; 4 : 145
- 6 Ritschel WA, Banarier M. Correlation between *in vitro* release of proxiphylline from suppositories and *in vivo* data obtained from cumulative urinary excretion studies. *Arzneimittelforsch* 1973; 23 : 1031
- 7 Gibaldi M, Perrier D. *Pharmacokinetics*. 2nd ed. NY: Marcel Dekker, 1982 : 145-52
- 8 Lombardino JG. Synthesis and antiinflammatory activity of metabolites of piroxicam. *J Med Chem* 1981; 24 : 39
- 9 Hobbs DC, Twomey TM. Metabolism of piroxicam by laboratory animals. *Drug Metab Dispos* 1981; 9 : 114
- 10 Schiantarelli P, Cadel S. Piroxicam pharmacologic activity and gastrointestinal damage by oral and rectal route. *Arzneimittelforsch* 1981; 31 : 87

Acta Pharmacologica Sinica 1986 Nov; 7 (6) : 560-563

Biopharmaceutic and pharmacokinetic studies on piroxicam suppositories

CHEN Xue-ling, XI Nian-zhu, WANG Xiao-jun, GE Sun-di
(School of Pharmacy, Shanghai Medical University, Shanghai 200032)

ABSTRACT Two suppositories of piroxicam (Pir) with different bases, a fat base (FB) and a hydrophilic base (PEG), were studied for the sake of avoiding

gastrointestinal irritation.

Their bioavailabilities in rabbits and in 10 volunteers were compared with that of conventional tablets in order to determine

whether application of Pir would result in a comparably high systemic bioavailability. FB is composed of semi-synthetic fatty acid esters; PEG is a mixture of different polyethylene glycols.

The serum concentration was determined by HPLC⁽⁴⁾. The sensitivity was 0.05 µg/ml in serum with the linearity between 0.1 and 25 µg/ml. No interferences were found from endogenous compounds or other commonly used anti-inflammatory agents.

It was found that the release % of the 2 Pir suppositories *in vitro* were related to the absorption % *in vivo* by following regression equations:

$$Y = -0.3504 + 6.788 X \text{ and}$$

$$Y = 47.83 + 1.706 X$$

It was fitted to a one-compartment pharmacokinetic model. The bioavailability of Pir by rectal route is practically the

same as that by oral route. In man, after 20 mg, the AUC were 126 µg·h/ml for PEG suppository, 123 µg·h/ml for FB suppository, and 140 µg·h/ml for tablet. Lack of significant differences indicates a bioequivalence between the 2 suppositories and the tablet. The long half life of Pir in different dosage forms studied in men (43 ± 6 h) was very close to the data reported by Schiantarelli *et al*⁽¹⁰⁾.

This study showed that the 2 suppositories of Pir gave good bioavailabilities without local irritation to the rectal mucosa. We recommend to use Pir suppository instead of oral tablets in long term therapy.

KEY WORDS piroxicam; suppositories; biopharmaceutics; biological availability; pharmacokinetics